

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 795**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/12** (2006.01)

**A61K 31/4439** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09732038 .6**

96 Fecha de presentación: **16.04.2009**

97 Número de publicación de la solicitud: **2279183**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.02.2011**

54 Título: **Indoles como moduladores del receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo alfa-7**

30 Prioridad:

**17.04.2008 GB 0807050**

**04.06.2008 GB 0810229**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

**13.12.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**13.12.2012**

73 Titular/es:

**PROXIMAGEN LIMITED (100.0%)**  
**3rd Floor 91-93 Farringdon Road**  
**London EC1M 3LN , GB**

72 Inventor/es:

**DINNELL, KEVIN;**  
**LIGHTFOOT, ANDREW, P. y**  
**MARSHALL, HOWARD, ROBERT**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 392 795 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Indoles como moduladores del receptor nicotínico de acetilcolina de subtipo alfa-7

Esta invención se refiere a nuevos derivados de indol que tienen actividad en la modulación del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$  (nAChR). La invención también se refiere al uso de los derivados para tratar enfermedades y trastornos mediados por la modulación del nAChR  $\alpha 7$ . Además, la invención se refiere a composiciones que contienen los derivados y a procesos para su preparación.

El neurotransmisor acetilcolina (ACh), por medio de la unión a receptores colinérgicos, produce la apertura de canales iónicos dentro del sistema de mamíferos. El sistema nervioso central (SNC) contiene dos tipos de receptor de ACh, receptores muscarínicos y nAChR. Los nAChR son canales iónicos de apertura por ligando que contienen cinco subunidades (como revisiones, véase Colquhoun *et al.* (1997) *Advances in Pharmacology* 39, 191-220; Williams *et al.* (1994) *Drug News & Perspectives* 7, 205-223; Doherty *et al.* (1995) *Annual reports in Medicinal Chemistry* 30, 41-50). La familia de genes de nAChR puede dividirse en dos grupos: los que codifican subunidades  $\beta$  y los que codifican subunidades  $\alpha$  (como revisión, véase Karlin & Akabas (1995) *Neuron* 15, 1231-1244; Sargent (1993) *Annu. Rev. Neurosci.* 16, 403-443). Tres de las subunidades  $\alpha$ ,  $\alpha 7$ ,  $\alpha 8$  y  $\alpha 9$ , pueden formar receptores funcionales cuando se expresan solas y formar receptores homooligoméricos.

Ciertos estudios han indicado que los receptores nicotínicos neuronales juegan papeles importantes en la modulación de la neurotransmisión, cognición, inhibición sensorial y ansiedad (Zarei *et al.* *Neuroscience* 1999, 88, 755-764, Frazier *et al.* *J. Neurosci.* 1998, 18, 8228-8235, Radcliffe *et al.* *J. Neurosci.* 1998, 18, 7075-7083, Minana *et al.* *Neuropharmacology* 1998, 37, 847-857, Albuquerque *et al.* *Toxicol. Lett.* 1998, 102-103, 211-218, Neubauer, *et al.* *Neurology* 1998, 51, 1608-1612, Stevens *et al.* *Psychopharmacology* 1998, 136, 320-327, Adler *et al.* *Schizophrenia Bull.* 1998, 24, 189-202); de esta manera, ha habido interés en el uso de compuestos que modulan estos receptores para tratar enfermedades del SNC.

Ciertos estudios de asociación (Freedman *et al.* *Psychopharmacology* (2004), 174(1), 54-64) que demuestran una asociación entre el locus de  $\alpha 7$  y un déficit de inhibición sensorial que representa un endofenotipo importante de esquizofrenia, ha sugerido un papel para los receptores  $\alpha 7$  en la etiología de la esquizofrenia. Estos déficits de inhibición en pacientes se han revertido de forma transitoria por nicotina con una farmacología coherente con la acción a través de  $\alpha 7$ . Además, en modelos animales, la lesión de aferentes colinérgicos del prosencéfalo o el bloqueo farmacológico de receptores  $\alpha 7$  induce déficits de inhibición sensorial similares que también pueden verse en las cepas de ratón endogámicas que expresan niveles reducidos del receptor  $\alpha 7$ . Se ha notificado que la nicotina normaliza los déficits tanto en los animales lesionados como en cepas de ratones endogámicos, de nuevo con una farmacología compatible con la actividad en el receptor  $\alpha 7$ . Se ha notificado que el bloqueo farmacológico de los receptores  $\alpha 7$  afecta negativamente a la memoria de trabajo a corto plazo de roedores, mientras que se ha notificado que la activación del receptor mejora el rendimiento en el mismo paradigma, implicando de esta manera a los receptores  $\alpha 7$  como diana para la potenciación cognitiva.

Los nAChR  $\alpha 7$  se caracterizan por su rápida cinética de activación y alta permeabilidad a  $\text{Ca}^{2+}$  en comparación con otros subtipos (Delbono *et al.* *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 280, 428-438,) y presentan una rápida desensibilización después de la exposición a agonistas. (Castro *et al.*, *Neurosci. Lett.* 1993, 164, 137-140, Couturier *et al.*, *Neuron* 1990, 5, 847-856, Alkondon *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271, 494-506). Por lo tanto, el tratamiento con agonistas de  $\alpha 7$  puede ser problemático porque tanto la acetilcolina como la nicotina muestran activación seguida de bloqueo y/o desensibilización del receptor y, por lo tanto, el tratamiento crónico con un agonista puede producir un antagonismo aparente. Además, se ha demostrado que los agonistas presentan la máxima afinidad por el estado desensibilizado del receptor y, de esta manera, pueden mediar la desensibilización del receptor a concentraciones inferiores al umbral para la activación de receptores (Briggs y McKenna. *Neuropharmacology* 1998 37,1095-1102).

Este problema puede solucionarse por tratamiento con un modulador alostérico positivo (PAM). Los PAM aumentan la activación de nAChR  $\alpha 7$  mediada por agonistas endógenos o exógenos sin activar el receptor por sí mismos, es decir en ausencia de agonista. Se han presentado varios PAM (Lightfoot *et al.* *Progress in medicinal chemistry* 46:131-71, 2008), el documento WO0132619 describe compuestos de indol como moduladores alostéricos del receptor nicotínico

De acuerdo con un primer aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Lista A seleccionado entre:

N-[(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(trifluorometil)-2-pirimidincarboxamida;

N-[(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(cloro)-2-pirimidincarboxamida;

6-[3-(etiloxi)fenil]-N-[(2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)metil]-3-piridincarboxamida;

5-(Metiloxi)-N-[(2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)metil]-2-pirazincarboxamida;

- 6-(feniloxy)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
 2-[3-(etiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-5-pirimidincarboxamida;  
 N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(4-metilpiperidin)-2-pirimidincarboxamida;  
 4-(1H-pirazol-3-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
 5 4-[4-ciano-5-(trifluorometil)-1 H-pirazol-1-il]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
 4-(1,3-tiazol-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
 4-(4H-1,2,4-triazol-4-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
 4-(1H-1,2,4-triazol-3-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
 4-(6-cloro-3-piridazinil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
 10 6-(1H-1,2,4-triazol-1-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
 6-(1H-pirazol-1-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
 N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2,3'-bipiridin-5-carboxamida;  
 6-fenil-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
 5-cloro-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
 15 6-(Trifluorometil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridazincarboxamida;  
 6-[2-(Metiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
 5-[3-(etiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
 5-(3-iridinil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
 N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(N'N-dimetil)-2-pirimidincarboxamida;  
 20 N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-pirimidincarboxamida; y  
 N-[(1-Metil-2-Trifluorometilindol-5-il)metil]-5-(trifluorometil)-2-pirimidincarboxamida;

o una sal de los mismos.

- Los compuestos de la Lista A pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición no tóxicas con ácidos orgánicos, tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico, con ácidos  
 25 carboxílicos o ácidos organosulfónicos. Los ejemplos incluyen las sales de HCl, HBr, HI, sulfato o bisulfato, nitrato, fosfato o bifosfato, acetato, benzoato, succinato, sacarato, fumarato, maleato, lactato, citrato, tartrato, gluconato, camsilato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencensulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato. Para obtener informes acerca de las sales farmacéuticas adecuadas, véase Berge *et al.*, J. Pharm. Sci., 66, 1-19, 1977; P. L. Gould, International Journal of Pharmaceutics, 33 (1986), 201-217; y Bighley *et al.*, Enciclopedia of Pharmaceutical  
 30 Technology, Marcel Dekker Inc, Nueva York, 1996, volumen 13, pp. 453-497.

En una realización, la sal del compuesto de la Lista A es una sal farmacéuticamente aceptable.

En esta memoria, en lo sucesivo, los compuestos de la Lista A y sus sales farmacéuticamente aceptables se citarán como " los compuestos de la invención".

Los compuestos de la invención pueden estar presentes en forma de solvato o hidrato.

- 35 Los compuestos de la invención o solvatos/hidratos de los compuestos o sales, pueden estar presentes en una o más formas polimórficas.

- Ciertos compuestos de la invención pueden estar presentes en una o más formas tautoméricas. Dentro del alcance de la presente invención se incluyen todos los tautómeros y sus mezclas. Ciertos compuestos de la invención pueden tener uno o más centros quirales y por lo tanto pueden existir en diversas formas estereoisoméricas. Los  
 40 compuestos que tienen un centro quiral pueden estar presentes como enantiómeros o como una mezcla racémica que contiene enantiómeros. Los compuestos que tienen dos o más centros quirales pueden estar presentes como diastereoisómeros o enantiómeros. Por lo tanto, todos los estereoisómeros (por ejemplo enantiómeros y diaestereoisómeros) y mezclas de los mismos se incluyen dentro del alcance de la presente invención. Las mezclas

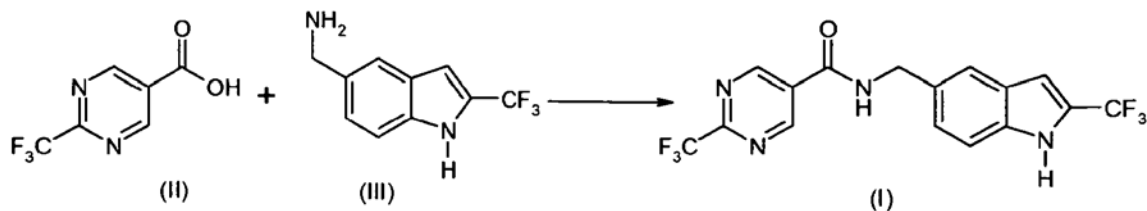
racémicas pueden separarse para dar su enantiómero individual usando HPLC preparativa usando una columna con una fase estacionaria quiral o resolverse para producir enantiómeros individuales utilizando métodos conocidos por los especialistas en la técnica. Además, pueden resolverse compuestos intermedios quirales y usarse para preparar enantiómeros individuales.

- 5 La invención también incluye todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención. Una variación isotópica del compuesto de la invención se define como una en la que al menos un átomo se reemplaza por un átomo que tiene el mismo número atómico pero que tiene diferente masa atómica que la masa atómica encontrada habitualmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{18}\text{F}$  y  $^{36}\text{Cl}$  respectivamente. Ciertas variaciones isotópicas de la invención, por ejemplo, aquellas en las que se incorpora un isótopo radiactivo, tal como  $^3\text{H}$  o  $^{14}\text{C}$ , son útiles en los estudios de distribución de fármacos y/o sustratos en tejidos. Se prefieren particularmente los isótopos tritio, es decir  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , por su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, la sustitución con isótopos tales como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede producir ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una mayor semivida *in vivo* o unos requerimientos de dosificación reducidos y, por tanto, pueden preferirse en algunas circunstancias. Las variaciones isotópicas de los compuestos de la invención generalmente pueden prepararse mediante procedimientos convencionales, tales como los métodos ilustrativos, o mediante las preparaciones descritas en los ejemplos y en las preparaciones que se muestran a continuación usando las variaciones isotópicas apropiadas de los reactivos adecuados.
- 10 20 Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante una diversidad de maneras. Estos procesos forman otros aspectos de la invención.

Los compuestos de la Lista A pueden prepararse como se ilustra mediante el Compuesto 1 a continuación.

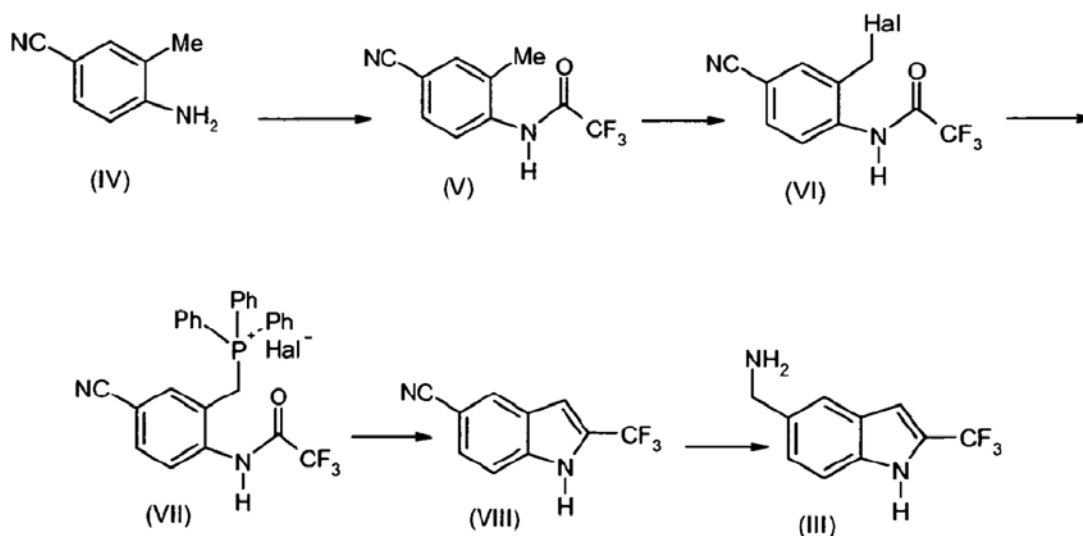
- El Compuesto 1 puede prepararse de acuerdo con el esquema 1 acoplando un compuesto de fórmula (II), es decir, el ácido carboxílico adecuado, con un compuesto de fórmula (III). Pueden usarse condiciones típicas que comprenden tratamiento con un agente de acoplamiento adecuado, tal como HATU, HOBT, DCC en un disolvente adecuado tal como DCM o DMF. Las condiciones alternativas comprenden conversión del ácido carboxílico (II) en el cloruro de acilo correspondiente, usando cloruro de oxalilo en un disolvente adecuado (tal como THF o DCM) con una base adecuada (tal como trietilamina).
- 25

#### Esquema 1



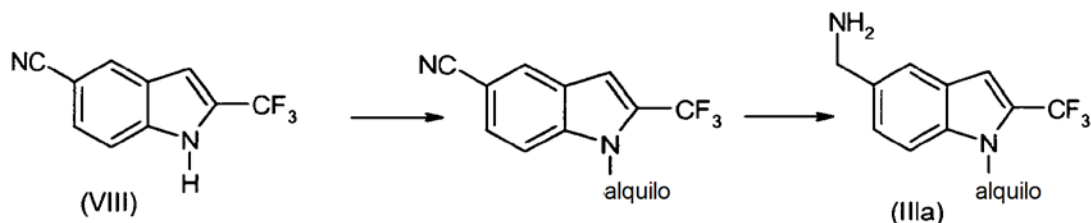
- 30 Como alternativa, pueden prepararse compuestos de la Lista A a partir de otros compuestos de la Lista A.

- El Compuesto de fórmula (III) puede prepararse de acuerdo con el esquema 2. El tratamiento del compuesto de fórmula (IV) con anhídrido trifluoroacético en presencia de una base (tal como trietilamina) en un disolvente adecuado (tal como DCM) da el compuesto de fórmula (V). La halogenación del compuesto de fórmula (V) con una fuente de halógeno radical adecuada tal como cloruro de sulfuro o N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado (tal como tetracloruro de carbono) da el compuesto de fórmula (VI). El tratamiento del compuesto de fórmula (VI) con un derivado de fosfina (tal como trifenilfosfina) da compuestos de fórmula (VII), que pueden ciclarse para dar el compuesto de fórmula (VIII). Las condiciones de ciclación típicas comprenden calentamiento en un disolvente adecuado (tal como DMF) a una temperatura por encima de 100 °C. El compuesto de fórmula (III) se obtiene por reducción del compuesto de fórmula (VIII) con borano o borohidruro de níquel.
- 35

**Esquema 2**

6

Como alternativa, los compuestos de fórmula (IIIa), es decir, compuestos de fórmula (III), en el que el nitrógeno del indol se alquila, pueden prepararse de acuerdo con el esquema de reacción 3 haciendo reaccionar el compuesto de fórmula (VIII) con un haluro de alquilo adecuado (tal como yoduro de metilo) en presencia de una base (tal como hidruro sódico) en un disolvente adecuado (tal como DMF) seguido de reducción, usando borano o borohidruro de níquel.

**Esquema 3**

Pueden prepararse sales de manera convencional por reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado.

Los compuestos de la invención pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades y afecciones mediadas por la modulación alostérica positiva del nAChR  $\alpha 7$  o enfermedades y afecciones que están asociadas con la modulación del nAChR  $\alpha 7$ . Las enfermedades o afecciones mediadas por la modulación alostérica positiva del nAChR  $\alpha 7$  o enfermedades y afecciones que están asociadas con la modulación del nAChR  $\alpha 7$  incluyen (los números entre paréntesis que están después de las enfermedades indicadas se refieren al código de clasificación que se encuentra en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4<sup>a</sup> Edición, publicado por la American Psychiatric Association (DSM-IV) y/o International Classification of Diseases, 10<sup>a</sup> Edición (ICD-10):

i) Trastornos psicóticos, por ejemplo, esquizofrenia [incluidos los subtipos de tipo paranoide (295.30), de tipo desorganizado (295.10), de tipo catatónico (295.20), de tipo indiferenciado (295.90) y de tipo residual (295.60)]; trastorno esquizofreniforme (295.40); trastorno esquizoafectivo (295.70) [incluidos los subtipos de tipo bipolar y de tipo depresivo]; trastorno delirante (297.1) [incluidos los subtipos de tipo erotomaniaco, de tipo delirio de grandeza, celotipia, de tipo persecutorio, de tipo somático, de tipo mixto y de tipo no especificado]; trastorno psicótico breve (298.8); trastorno psicótico compartido (297.3); trastorno psicótico debido a una afección generalizada [incluidos los subtipos con delirios y con alucinaciones]; trastorno psicótico inducido por sustancias [incluidos los subtipos con delirios (293.81) y con alucinaciones (293.82)]; y trastorno psicótico no especificado de otra manera (298.9).

ii) deterioro cognitivo incluyendo, por ejemplo, el tratamiento del deterioro de funciones cognitivas que incluyen trastornos de atención, orientación, aprendizaje, memoria (es decir, trastornos de memoria, amnesia, trastornos amnésicos, síndrome de amnesia global transitoria y pérdida de memoria asociada con la edad) y la función del lenguaje; así como deterioro cognitivo como resultado de apoplejía, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia relacionada con SIDA u otros estados de demencia tales como demencia de multi-infarto, demencia alcohólica, demencia relacionada con hipotiroidismo y demencia asociada con otros trastornos degenerativos tales como atrofia cerebelar y esclerosis lateral amiotrófica; otras afecciones agudas o subagudas que pueden provocar deterioro cognitivo tales como delirios o depresión (estados de pseudodemencia), traumatismo, traumatismo craneal, deterioro cognitivo relacionado con la edad, ictus, neurodegeneración, estados inducidos por drogas, agentes neurotóxicos, deterioro cognitivo moderado, deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo relacionado con autismo, síndrome de Down, déficit cognitivo relacionado con otras enfermedades tales como esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión y otros trastornos psiquiátricos, y trastornos cognitivos relacionados con tratamiento post-electroconvulsivo; y trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos y las discinesias tardías.

iii) Depresión y trastornos del estado de ánimo, por ejemplo, episodios depresivos (incluidos episodio depresivo mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaníaco); trastornos depresivos [incluidos el trastorno depresivo mayor, trastorno distímico (300.4), trastorno depresivo no especificado de otra manera (311)]; trastornos bipolares [incluidos trastorno bipolar I, trastorno bipolar II (es decir, episodios depresivos mayores recurrentes con episodios hipomaníacos) (296.89), trastorno ciclotímico (301.13) y trastorno bipolar no especificado de otra manera (296.80)]; otros trastornos del estado emocional [incluido el trastorno del estado emocional debido a una afección generalizada (293.83), que incluye los subtipos con características depresivas, con episodio de tipo depresivo mayor, con características maníacas y con características mixtas]; trastorno del estado emocional inducido por sustancias (que incluye los subtipos con características depresivas, con características maníacas y con características mixtas); y trastorno del estado de ánimo no especificado de otra manera (296.90).

iv) Trastornos de ansiedad, por ejemplo, trastorno de ansiedad social; ataque de pánico; agorafobia, trastorno de pánico; agorafobia sin antecedentes de trastorno de pánico (300.22); fobia específica (300.29) (incluidos los subtipos de tipo animal, de tipo de entorno natural, de tipo sangre-inyección-heridas, de tipo situacional y otros tipos); fobia social (300.23); trastorno obsesivo compulsivo (300.3); trastorno de estrés postraumático (309.81); trastorno de estrés agudo (308.3); trastorno de ansiedad generalizada (300.02); trastorno de ansiedad debido a una afección generalizada (293.84); trastorno de ansiedad inducido por sustancias; y trastorno de ansiedad no especificado de otra manera (300.00).

v) Trastornos relacionados con sustancias, por ejemplo, trastornos por el uso de sustancias (incluidos dependencia de sustancias, ansia de sustancias y adicción a sustancias); trastornos inducidos por sustancias [incluidos intoxicación con sustancias, síndrome de abstinencia de sustancias, delirio inducido por sustancias, demencia persistente inducida por sustancias, trastorno amnésico persistente inducido por sustancias, trastorno psicótico inducido por sustancias, trastorno del estado emocional inducido por sustancias, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, disfunción sexual inducida por sustancias, trastorno del sueño inducido por sustancias y trastorno de percepción persistente con alucinaciones (escenas retrospectivas); trastornos relacionados con el alcohol [incluidos dependencia del alcohol (303.90), adicción al alcohol (305.00), intoxicación con alcohol (303.00), síndrome de abstinencia del alcohol (291.81), delirio de intoxicación con alcohol, delirio del síndrome de abstinencia del alcohol, demencia persistente inducida por el alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por el alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol, trastorno del estado emocional inducido por el alcohol, trastorno de ansiedad inducido por el alcohol, disfunción sexual inducida por el alcohol, trastorno del sueño inducido por el alcohol y trastorno relacionado con el alcohol no especificado de otra manera (291.9)]; trastornos relacionados con anfetaminas (o sustancias anfetaminoides) (por ejemplo, dependencia de anfetaminas (304.40), adicción a anfetaminas (305.70), intoxicación con anfetaminas (292.89), síndrome de abstinencia de anfetaminas (292.0), delirio por intoxicación con anfetaminas, trastorno psicótico inducido por anfetaminas, trastorno del estado emocional inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno relacionado con anfetaminas no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con la cafeína [incluidos intoxicación con cafeína (305.90), trastorno de ansiedad inducido por cafeína, trastorno del sueño inducido por cafeína y trastorno relacionado con la cafeína no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con el cannabis [incluidos dependencia del cannabis (304.30), adicción al cannabis (305.20), intoxicación con cannabis (292.89), delirio por intoxicación con cannabis, trastorno psicótico inducido por cannabis, trastorno de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con cannabis no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con la cocaína [incluidos dependencia de la cocaína (304.20), adicción a cocaína (305.60), intoxicación con cocaína (292.89), síndrome de abstinencia de la cocaína (292.0), delirio por intoxicación con cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína, trastorno del estado emocional inducido por cocaína, trastorno de ansiedad inducido

por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastorno del sueño inducido por cocaína y trastorno relacionado por cocaína no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con alucinógenos [incluidos dependencia de alucinógenos (304.50), adicción a alucinógenos (305.30), intoxicación con alucinógenos (292.89), trastorno de percepción persistente por alucinógenos (escenas retrospectivas) (292.89), delirio por intoxicación con alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos, trastorno del estado emocional inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos y trastorno relacionado con alucinógenos no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con inhaladores [incluidos dependencia de inhaladores (304.60), adicción a inhaladores (305.90), intoxicación con inhaladores (292.89), delirio por intoxicación con inhaladores, demencia persistente inducida por inhaladores, trastorno psicótico inducido por inhaladores, trastorno del estado emocional inducido por inhaladores, trastorno de ansiedad inducido por inhaladores y trastorno relacionado con inhaladores no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con la nicotina [incluidos dependencia de la nicotina (305.1), síndrome de abstinencia de nicotina (292.0) y trastorno relacionado con la nicotina no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con opioides [que incluyen dependencia de opioides (304.00), adicción a opioides (305.50), intoxicación con opioides (292.89), síndrome de abstinencia de opioides (292.0), delirio de intoxicación con opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, trastorno del estado emocional inducido por opioides, disfunción sexual inducida por opioides, trastorno del sueño inducido por opioides y trastorno relacionado con opioides no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con la fenciclidina (o sustancias del tipo de la fenciclidina) [incluidos la dependencia de la fenciclidina (304.60), adicción a fenciclidina (305.90), intoxicación con fenciclidina (292.89), delirio por intoxicación con fenciclidina, trastorno psicótico inducido por fenciclidina, trastorno del estado emocional inducido por fenciclidina, trastorno de ansiedad inducido por fenciclidina y trastorno relacionado con fenciclidina no especificado de otra manera (292.9)]; trastornos relacionados con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos [incluidos dependencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (304.10), adicción a sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (305.40), intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.89), síndrome de abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos (292.0), delirio por intoxicación con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, delirio por abstinencia de sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, demencia persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno amnésico persistente por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno psicótico inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del estado emocional inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno de ansiedad inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, disfunción sexual inducida por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos, trastorno del sueño inducido por sedantes, hipnóticos o ansiolíticos y trastorno relacionado con sedantes, hipnóticos o ansiolíticos no especificado de otra manera (292.9)]; trastorno relacionado con muchas sustancias [incluida la dependencia de muchas sustancias (304.80)]; y trastornos relacionados con otras sustancias (o sustancias desconocidas) [que incluyen esteroides anabólicos, inhaladores de nitrato y el óxido nítrico].

vi) Trastornos del sueño, por ejemplo, trastornos primarios del sueño tales como disomnias (incluidos insomnio primario (307.42), hipersomnio primario (307.44), narcolepsia (347), trastornos del sueño relacionados con la respiración (780.59), trastornos del ritmo circadiano del sueño (307.45) y disomnia no especificado de otra manera (307.47)); trastornos primarios del sueño tales como, por ejemplo, parasomnias [incluido el trastorno de las pesadillas (307.47), trastorno de terror al sueño (307.46), trastorno del sonambulismo (307.46) y parasomnias no especificados de otra manera (307.47)]; trastornos del sueño relacionados con otro trastorno mental [incluidos el insomnio relacionado con otro trastorno mental (307.42) y el hipersomnio relacionado con otro trastorno mental (307.44)]; trastorno del sueño debido a una afección generalizada; y trastorno del sueño inducido por sustancias (incluidos los subtipos de tipo insomnio, de tipo hipersomnio, de tipo parasomnia y de tipo mixto).

vii) Trastornos de la alimentación tales como anorexia nerviosa (307.1) (incluidos los subtipos de tipo restrictivo y de tipo bulímico); bulimia nerviosa (307.51) (incluidos los subtipos de tipo con vómito y de tipo sin vómito); obesidad; trastorno de la alimentación compulsiva; trastorno por atracón; y trastorno de la alimentación no especificado de otra manera (307.50).

viii) Trastornos de espectro de autismo incluidos trastorno autista (299.00), trastorno de Asperger, trastorno de Rett, trastorno desintegrativo de la infancia y trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera.

ix) Trastorno de hiperactividad/déficit de atención (incluidos los subtipos de trastorno de hiperactividad/déficit de atención de tipo combinado (314.01), trastorno de hiperactividad/déficit de atención de tipo predominantemente inatento (314.00), trastorno de hiperactividad/déficit de atención de tipo hiperactivo-impulsivo (314.01) y trastorno de hiperactividad/déficit de atención no especificado de otra manera (314.9)); trastorno hiperkinético; trastornos del comportamiento destructivo tales como trastornos de la conducta [incluidos los subtipos del tipo de comienzo en la infancia (321.81), del tipo de comienzo en la adolescencia (321.82) y de comienzo no especificado (321.89), trastorno provocativo con resistencia (313.81) y trastorno del comportamiento destructivo no especificado de otra manera]; y trastornos de tics tales como el trastorno de Tourette (307.23).

- 5 x) Trastornos de la personalidad incluidos los subtipos trastorno de la personalidad paranoide (301.0), trastorno de la personalidad esquizoide (301.20), trastorno de la personalidad esquizotípico (301.22), trastorno de la personalidad antisocial (301.7), trastorno límite de la personalidad (borderline) (301.83), trastorno de la personalidad histriónico (301.50), trastorno de la personalidad narcisista (301.81), trastorno de la personalidad por evitación (301.82), trastorno de la personalidad dependiente (301.6), trastorno de la personalidad obsesivo-compulsivo (301.4) y trastorno de la personalidad no especificado de otra manera (301.9).
- 10 xi) Disfunciones sexuales tales como trastornos del deseo sexual [incluidos el trastorno de deseo sexual hipoactivo (302.71) y el trastorno de aversión sexual (302.79)]; trastornos de la excitación sexual [incluido el trastorno de la excitación sexual femenina (302.72) y el trastorno eréctil masculino (302.72)]; trastornos del orgasmo (incluidos el trastorno del orgasmo femenino (302.73), trastorno del orgasmo masculino (302.74) y la eyaculación precoz (302.75)); trastorno de dolor sexual (incluidos dispareunia (302.76) y vaginismo (306.51)); disfunción sexual no especificada de otra manera (302.70); parafilias (incluidos exhibicionismo (302.4), fetichismo (302.81), frotadorismo (302.89), pedofilia (302.2), masoquismo sexual (302.83), sadismo sexual (302.84), fetichismo travéstico (302.3), voyeurismo (302.82) y parafilias no especificadas de otra manera (302.9)); trastornos de identidad sexual (incluyendo el trastorno de identidad sexual en niños (302.6) y el trastorno de identidad sexual en adolescentes o en adultos (302.85)); y trastorno sexual no especificado de otra manera (302.9).
- 15 Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de inflamación, dolor inflamatorio, artritis reumatoide y sépsis.
- 20 En una realización, el paciente es un ser humano. El término "tratamiento" incluye profilaxis, cuando ésta es apropiada para la afección o afecciones pertinentes.
- Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso como un medicamento.
- 25 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad, que está asociada con una reducción en la función del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .
- En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento de una enfermedad que se beneficia de una modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .
- 30 En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso como un modulador alotérico positivo del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico. En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento de la esquizofrenia. En una realización, la invención proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento de ansiedad o depresión.
- 35 La invención también proporciona un compuesto de La Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento del deterioro cognitivo.
- La invención también proporciona un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo para uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.
- 40 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad que se asocia con una reducción en la función del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .
- 45 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de una enfermedad que se beneficia de la modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .
- 50 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para la modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ .
- En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente



en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico.

5 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de esquizofrenia.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de ansiedad o depresión.

10 En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de deterioro cognitivo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo en la fabricación de un medicamento para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer.

15 En otro aspecto, la invención describe un método para tratar una enfermedad que está asociada con una reducción en la función del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ , que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

20 En un aspecto, la presente invención describe un método para tratar una enfermedad que se beneficia de la modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ , que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

25 En un aspecto, la presente invención describe un método para la modulación alostérica positiva del receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha 7$ , que comprende administrar a un ser humano una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

En otro aspecto, la invención describe un método para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

30 En una realización, la invención describe un método para tratar la esquizofrenia, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

En una realización, la invención describe un método para tratar la ansiedad o la depresión, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

35 La invención también describe un método para tratar el deterioro cognitivo, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

40 La invención también describe un método para tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un ser humano que lo necesita una cantidad eficaz de un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo.

45 En general, los compuestos de la Lista A o una sal de los mismos pueden administrarse en dosis que varían de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg al día, en dosis individuales o divididas (es decir, de 1 a 4 dosis al día), aunque se realizarán necesariamente variaciones dependiendo de la especie, peso, edad y estado del sujeto que se trate, así como de la vía de administración particular elegida. En una realización, la dosis se administra una vez al día. En una realización, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 500 mg/kg de peso corporal al día. En una realización adicional, el nivel de dosificación está en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día.

50 Los compuestos de la Lista A y sus sales también pueden ser adecuados para combinarse con otros principios activos, tales como antipsicóticos típicos y atípicos, estabilizadores del estado de ánimo, antidepresivos, ansiolíticos, fármacos para efectos secundarios extrapiramidales y potenciadores cognitivos, para proporcionar un mejor tratamiento de trastornos psicóticos.

Las terapias de combinación de la invención, por ejemplo, se administran de forma coadyuvante. Por administración coadyuvante se entiende la administración solapada o coincidente de cada uno de los componentes como

composiciones farmacéuticas o dispositivos separados. Este régimen de administración terapéutica de dos o más agentes terapéuticos se denomina generalmente por los especialistas en la técnica y en la presente memoria administración terapéutica coadyuvante; también se conoce como administración terapéutica aditiva. Dentro del alcance de la presente invención se encuentran todos y cada uno de los regímenes de tratamiento en los que un paciente recibe la administración terapéutica separada pero coincidente o solapante de los compuestos de la Lista A o una sal de los mismos y al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo. En una realización de administración terapéutica coadyuvante como se describe en la presente memoria, un paciente típicamente se estabiliza con la administración terapéutica de uno o más de los componentes durante un periodo de tiempo y después recibe la administración de otro componente. Los compuestos de la Lista A o una sal de los mismos pueden administrarse como tratamiento terapéutico coadyuvante a pacientes que están recibiendo la administración de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo, pero el alcance de la invención también incluye la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico, un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales o un potenciador cognitivo a pacientes que están recibiendo la administración de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos.

Las terapias de combinación de la invención también pueden administrarse simultáneamente. Por administración simultánea se entiende un régimen de tratamiento en el que los componentes individuales se administran juntos, en forma de una sola composición farmacéutica o dispositivo que comprende o contiene los dos componentes, o como composiciones o dispositivos separados, comprendiendo cada uno de ellos uno de los componentes, administrados simultáneamente. Estas combinaciones de los componentes individuales separados para la combinación simultánea pueden proporcionarse en forma de un kit de partes.

En un aspecto más, la invención describe un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos a un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico. La invención también proporciona compuestos de la Lista A o una sal de los mismos para uso para administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de al menos un agente antipsicótico.

En un aspecto más, la invención describe un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de al menos un agente antipsicótico a un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos. En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos. La invención también proporciona al menos un agente antipsicótico para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos.

En un aspecto adicional, la invención describe un método para el tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos en combinación con al menos un agente antipsicótico. La invención también proporciona el uso de una combinación de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos y al menos un agente antipsicótico en la preparación de un medicamento para la administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también proporciona el uso de compuestos de la Lista A o una sal de los mismos en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención proporciona adicionalmente compuestos de la Lista A o una sal de los mismos para uso para administración terapéutica simultánea con al menos un agente antipsicótico en el tratamiento de un trastorno psicótico. La invención también proporciona el uso de al menos un agente antipsicótico en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con compuestos de la Lista A o una sal de los mismos en el tratamiento de un trastorno psicótico.

En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico que comprende una primera forma de dosificación que comprende compuestos de la Lista A o una sal de los mismos y una o más formas de dosificación adicionales que comprenden, cada una, un agente antipsicótico para administración terapéutica simultánea.

En otro aspecto, la invención describe un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de un compuesto de la presente invención a un paciente que recibe una administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un

potenciador cognitivo.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención además proporciona el uso de un compuesto de la presente invención para uso para la administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

En un aspecto adicional, la invención describe un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica coadyuvante de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo a un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la preparación de un medicamento para administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

La invención también proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para administración terapéutica coadyuvante para el tratamiento de un trastorno psicótico en un paciente que recibe la administración terapéutica de un compuesto de la presente invención.

En un aspecto adicional, la invención describe un método de tratamiento de un trastorno psicótico por medio de la administración terapéutica simultánea de un compuesto de la presente invención junto con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo.

La invención también proporciona el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la preparación de un medicamento para administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención también proporciona el uso de una combinación de un compuesto de la presente invención y un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para administración terapéutica simultánea en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención también proporciona el uso de un compuesto de la presente invención en la fabricación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención describe adicionalmente el uso de un compuesto de la presente invención para administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención también proporciona un compuesto de la presente invención para uso para administración terapéutica simultánea con un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en el tratamiento de un trastorno psicótico.

La invención además proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo en la preparación de un medicamento para administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

- 5 La invención además proporciona el uso de un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para administración terapéutica simultánea con un compuesto de la presente invención en el tratamiento de un trastorno psicótico.

- 10 En un aspecto adicional, la invención proporciona un kit de partes para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico, que comprende una primera forma de dosificación que comprende un compuesto de la presente invención y una o más formas de dosificación adicionales que comprenden, cada una, un ingrediente activo seleccionado entre el grupo que consiste en: un estabilizador del estado de ánimo, un antidepresivo, un ansiolítico, un fármaco para efectos secundarios extrapiramidales y un potenciador cognitivo para administración terapéutica simultánea.

- 15 Los ejemplos de fármacos antipsicóticos que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, pero sin limitación: bloqueantes de los canales de sodio; antagonistas mixtos de 5HT/receptor de dopamina; moduladores positivos de mGluR5; antagonistas de D3; antagonistas de 5HT6; moduladores de receptores nicotínicos alfa-7; inhibidores del transportador de glicina GlyT1; agonistas parciales de D2/antagonistas de D3/antagonistas de H3; moduladores de AMPA; antagonistas de NK3 tales como osanetant y talnetant; un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona y amisulprida; butirofenonas, tales como haloperidol, pimozida y droperidol; fenotiazinas, tales como clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, trifluoperazina, perfenazina, flufenazina, tifulpromazina, proclorperazina y acetofenazina; tioxantenos, tales como tiotixeno y clorprotixeno; tienobenzodiacepinas; dibenzodiacepinas; benzoisoxazoles; dibenzotiacepinas; imidazolidinonas; benzoisotiazolilpiperazinas; triazina tal como lamotrigina; dibenzoxacepinas, tales como loxapina; dihidroindolonas, tales como molindona; aripirazol; y derivados de los mismos que tienen actividad antipsicótica.

- 25 Son ejemplos de nombres comerciales y proveedores de fármacos antipsicóticos seleccionados que pueden ser adecuados para uso en la presente invención, los siguientes: clozapina (disponible con el nombre comercial CLOZARIL™, de Milan, Zenit Goldline, UDL, Novartis); olanzapina (disponible con el nombre comercial ZYPREXA™, de Lilly); ziprasidona (disponible con el nombre comercial GEODON™, de Pfizer); risperidona (disponible con el nombre comercial RISPERDAL™, de Janssen); fumarato de quetiapina (disponible con el nombre comercial SEROQUEL™, de AstraZeneca); sertindol (disponible con el nombre comercial SERLECT™); amisulpride (disponible con el nombre comercial SOLION™, de Sanofi-Synthelabo); haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL™, de Orto-McNeilo); decanoato de haloperidol (disponible con el nombre comercial HALDOL decanoato™); lactato de haloperidol (disponible con los nombres comerciales HALDOL™ e INTENSOL™); clorpromazina (disponible con el nombre comercial THORAZINE™, de SmitKline Beecham (GSK)); flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN™, de Apoticon, Copley, Schering, Teva, y American Pharmaceutical Partners, Pasadena); decanoato de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN decanoato™); enantato de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN™); hidrocloreto de flufenazina (disponible con el nombre comercial PROLIXIN™); tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE™; de Pfizer); hidrocloreto de tiotixeno (disponible con el nombre comercial NAVANE™); trifluoperazina (dihidrocloreto de 10-[3-(4-metil-1-piperazinil)propil]-2-(trifluorometil)fenotiazina, disponible con el nombre comercial STELAZINE™, de SmithKline Beckman); perfenazina (disponible con el nombre comercial TRILAFON™; de Schering); hidrocloreto de perfenazina y amitriptilina (disponible con el nombre comercial ETRAFON TRILAFON™); tioridazina (disponible con el nombre comercial MELLARIL™; de Novartis, Roxane, hiTech, Teva, y Alfarma); molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN™, de Endo); hidrocloreto de molindona (disponible con el nombre comercial MOBAN™); loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE™; de Watson); hidrocloreto de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE™); y succinato de loxapina (disponible con el nombre comercial LOXITANE™). Además, pueden usarse benperidol (Glianimon™), perazina (Taxilan™) o melperona (Eunerpan™).

- 50 Otros fármacos antipsicóticos adecuados incluyen promazina (disponible con el nombre comercial SPARINE™), triflupromazina (disponible con el nombre comercial VESPRIN™), clorprotixeno (disponible con el nombre comercial TARACTAN™), droperidol (disponible con el nombre comercial INAPSINE™), acetofenazina (disponible con el nombre comercial TINDAL™), proclorperazina (disponible con el nombre comercial COMPAZINE™), metotrimoprazina (disponible con el nombre comercial NOZINAN™), pipotiazina (disponible con el nombre comercial PIPOTRIL™), iloperidona, pimozida y flupentixol.

- 55 Los fármacos antipsicóticos indicados anteriormente por el nombre comercial también pueden estar disponibles en otros proveedores con un nombre comercial diferente.

En un aspecto adicional de la invención, los agentes antipsicóticos adecuados incluyen olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, haloperidol, clozapina, ziprasidona, talnetant y osanetant.

Los estabilizadores del estado de ánimo que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen litio,

valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina y tiagabina.

- Los fármacos antidepresivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de serotonina, antagonistas de CRF-1, antagonistas duales de inhibidores de Cox-2/SSRI; inhibidores triples de la recaptación de dopamina/noradrenalina/serotonina; antagonistas de NK1; antagonistas duales de NK1 y NK2; antagonistas duales de NK1/SSRI; antagonistas de NK2; agonistas de serotonina (tales como rauwolscina, yohimbina y metoclopramida); inhibidores de la recaptación de serotonina (tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina y sertralina); inhibidores duales de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tales como venlafaxina, reboxetina, duloxetina y milnaciprán); inhibidores de la recaptación de noradrenalina (tales como reboxetina); antidepresivos tricíclicos (tales como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina y trimipramina); inhibidores de monoamina oxidasa (tales como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina y tranilcipromina); antagonistas de 5HT3 (tales como, por ejemplo, ondansetron y granisetron); y otros (tales como bupropion, aminapina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona y trazodona).
- Los ansiolíticos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen antagonistas de V1b, antagonistas de 5HT7 y benzodiazepinas tales como alprazolam y lorazepam.

Los fármacos para efectos secundarios extrapiramidales que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen anticolinérgicos (tales como bengtropina, biperiden, prociclidina y trihexifenidilo), antihistamínicos (tales como difenhidramina) y dopaminérgicos (tales como amantadina).

- Los potenciadores cognitivos que pueden usarse en la terapia de la presente invención incluyen, por ejemplo, inhibidores de colinesterasa (tales como tacrina, donepezilo, rivastigmina y galantamina), antagonistas de H3 y agonistas muscarínicos de M1 (tales como cevimelina).

En una realización, el ingrediente activo para uso junto con un compuesto de la presente invención, es un antipsicótico atípico, por ejemplo clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, aripirazol, ziprasidona o amisulpride.

- En una realización, el ingrediente activo para uso junto con un compuesto de la presente invención es un antipsicótico típico, por ejemplo clorpromazina, tioridazina, mesoridazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, tiotixina, haloperidol, tifulpromazina, pimozida, droperidol, clorprotixeno, molindona o loxapina.

En otra realización, el ingrediente activo para uso junto con un compuesto de la presente invención es un estabilizador del estado de ánimo, por ejemplo litio, valproato sódico/ácido valproico/divalproex, carbamazepina, lamotrigina, gabapentina, topiramato, oxcarbazepina o tiagabina.

- En otra realización, el ingrediente activo para uso junto con un compuesto de la presente invención es un antidepresivo, por ejemplo un agonista de serotonina (tal como rauwolscina, yohimbina o metoclopramida); un inhibidor de la recaptación de serotonina (tal como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, femoxetina, indalpina, zimeldina, paroxetina o sertralina); un inhibidor dual de la recaptación de serotonina/noradrenalina (tal como venlafaxina, reboxetina, duloxetina o milnaciprán); un inhibidor de la recaptación de noradrenalina (tal como reboxetina); un antidepresivo tricíclico (tal como amitriptilina, clomipramina, imipramina, maprotilina, nortriptilina o trimipramina); un inhibidor de monoamina oxidasa (tal como isocarboxazida, moclobemida, fenelzina o tranilcipromina); u otros (tales como bupropión, aminapina, radafaxina, mianserina, mirtazapina, nefazodona o trazodona).

- En otra realización, el ingrediente activo para uso junto con un compuesto de la presente invención es un ansiolítico, por ejemplo una benzodiazepina tal como alprazolam o lorazepam.

Para uso en medicina, los compuestos de la presente invención normalmente se administran en forma de una composición farmacéutica normal. Por lo tanto, la presente invención, en un aspecto adicional, proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Lista A como se ha descrito anteriormente en la presente memoria o una sal del mismo y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica se puede usar en el tratamiento de cualquiera de las dolencias descritas en la presente memoria.

- Los compuestos de la invención pueden administrarse por cualquier método conveniente, por ejemplo por administración oral, parenteral (por ejemplo, intravenosa), bucal, sublingual, nasal, rectal o transdérmica y las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse de acuerdo con esto. Los compuestos de la invención que son activos cuando se administran por vía oral pueden formularse como líquidos o sólidos, por ejemplo, jarabes, suspensiones o emulsiones, comprimidos, cápsulas y grageas.

Una formulación líquida, en general, consistirá en una suspensión o solución del compuesto o sal en un vehículo o vehículos líquidos adecuados, por ejemplo, un disolvente acuoso tal como agua, etanol o glicerina, o un disolvente no acuoso, tal como polietilenglicol o un aceite. La formulación también pueden contener un agente de suspensión, conservante, aromatizante o colorante.

Una composición en forma de comprimido se puede preparar usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables usados habitualmente para preparar formulaciones sólidas. Los ejemplos de dichos vehículos incluyen estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

- 5 Una composición en forma de cápsula se puede preparar usando procedimientos de encapsulación habituales. Por ejemplo, se pueden preparar gránulos que contienen el ingrediente activo usando vehículos estándar y después cargarlos en una cápsula de gelatina dura; como alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión usando cualquier vehículo o vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos, o aceites, y después cargar la dispersión o suspensión en una cápsula de gelatina blanda.

- 10 Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto o sal en un vehículo acuoso estéril o aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Como alternativa, la solución se puede liofilizar y después reconstituir con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

- 15 Las composiciones para administración nasal se pueden formular convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones de aerosol típicamente comprenden una solución o suspensión fina de la sustancia activa en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable, y normalmente se presentan en cantidades de una dosis individual o múltiples dosis en forma estéril en un envase cerrado, que puede tener forma de un cartucho o recarga para usar con un dispositivo de atomización. Como alternativa, el envase cerrado puede ser un dispositivo de dispensación unitaria tal como un inhalador nasal de dosis individuales o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora que está destinado a desecharse una vez que se ha terminado el contenido del envase.
- 20 Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido tal como aire comprimido o un propulsor orgánico tal como un fluoroclorohidrocarburo. Las formas de dosificación en aerosol también pueden tener la forma de un atomizador con bomba.

- 25 Las composiciones adecuadas para administración bucal y sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas, en los que el ingrediente activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones para administración rectal están convenientemente en forma de supositorios que contienen una base convencional de supositorios tal como la manteca de cacao.

Las composiciones adecuadas para administración transdérmica incluyen pomadas, geles y parches. La composición puede estar en una forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla.

- 30 La composición puede estar en una forma de dosis unitaria tal como un comprimido, cápsula o ampolla. Cada unidad de dosificación para la administración oral puede contener, por ejemplo, de 1 a 500 mg (y para la administración parenteral contiene por ejemplo de 0,1 a 50 mg) de un compuesto de la fórmula (I) o una sal del mismo calculada como la base libre. En una realización, la dosis unitaria para administración oral contiene de 50 a 450 mg. En una realización más, la dosis unitaria contiene de 100 a 400 mg.
- 35 Para conseguir consistencia de la administración coadyuvante, las composiciones de cada uno de los componentes o de la combinación de los componentes está, por ejemplo, en forma de una dosis unitaria.

#### Compuestos de soporte

La preparación de varios compuestos de la invención se describe a continuación.

- 40 En los procedimientos que se muestran a continuación, después de cada material de partida, típicamente se proporciona una referencia al intermedio. Esto se proporciona meramente como ayuda para el químico especialista. El material de partida puede no haberse preparado necesariamente a partir del lote indicado. Los compuestos e intermedios de la invención se nombran usando el programa informático de nomenclatura química ACD/Name PRO 6.02 (Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canadá).

#### Abreviaturas

- |    |       |                                               |
|----|-------|-----------------------------------------------|
| 45 | TEA   | Trietilamina                                  |
|    | TFA   | Ácido trifluoroacético                        |
|    | TFAA  | Anhídrido del ácido trifluoroacético          |
|    | DAD   | Detector de series de diodos                  |
|    | LC/MS | Cromatografía líquida/espectrometría de masas |
| 50 | RMN   | Resonancia Magnética Nuclear                  |

|    |            |                                                                            |
|----|------------|----------------------------------------------------------------------------|
|    | THF        | Tetrahidrofurano                                                           |
|    | DMSO       | Dimetilsulfóxido                                                           |
|    | DMF        | Dimetilformamida                                                           |
|    | DCM/MDC    | Diclorometano/Dicloruro de metileno                                        |
| 5  | CDI        | 1,1'-Carbonildiimidazol                                                    |
|    | EDC        | 1-Etil-3-(dimetilaminopropil)carbodiimida                                  |
|    | HOAt       | 1-Hidroxi-7-azabenzotriazol                                                |
|    | HOBt       | 1-Hidroxibenzotriazol                                                      |
|    | Pd sobre C | Paladio sobre carbono                                                      |
| 10 | MeCN       | Acetonitrilo                                                               |
|    | MDAP       | Auto-preparación dirigida a masas                                          |
|    | Cy         | Ciclohexano                                                                |
|    | EtOAc      | Acetato de etilo                                                           |
|    | ES –       | Electronebulización                                                        |
| 15 | ES-API     | Electronebulización – ionización a presión atmosférica                     |
|    | min        | Minutos                                                                    |
|    | Me         | Metilo                                                                     |
|    | Et         | Etilo                                                                      |
|    | °C         | Grados centígrados                                                         |
| 20 | SCX        | Intercambio catiónico fuerte                                               |
|    | SAX        | Intercambio aniónico fuerte                                                |
|    | h          | Hora(s)                                                                    |
|    | DIPEA      | N,N-Diisopropiletilamina                                                   |
|    | HATU       | Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio |
| 25 | NBS        | N-Bromosuccinimida                                                         |

Los materiales de partida se obtuvieron a partir de proveedores comerciales y se usaron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se realizó cromatografía ultrarrápida usando columnas de gel de sílice preempaquetadas Isolute Flash™ o Biotage™ como fase estacionaria y disolventes de calidad analítica como eluyente, a menos que se indique otra cosa.

- 30 Los espectros de RMN se obtuvieron a 298K, 303,2K o 300K, a la frecuencia establecida usando una máquina Bruker™ DPX400 o AV400 y realizándolos como una solución diluida de CDCl<sub>3</sub>, a menos que se indique otra cosa. Todos los espectros de RMN hicieron referencia a tetrametilsilano (TMS  $\delta_H$  0,  $\delta_C$  0). Todas las constantes de acoplamiento se indican en hertzios (Hz), y las multiplicidades se marcan como s (singlete), s a, (singlete ancho), d (doblete), t (triplete), c (cuadruplete), dd (doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y m (multiplete).

- 35 Se usó uno de los siguientes métodos para el análisis LC/MS:

#### Método 1

Columna: Waters Atlantis, 4,6 mm x 50 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 3  $\mu$ m.

Disolventes: A: Disolvente acuoso = Agua + 0,05% de ácido fórmico;

B: Disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico a 0,05 %

## ES 2 392 795 T3

Método: 5 minutos de tiempo de ejecución.

| Tiempo / min | % de B | Tiempo (min) | % de B |
|--------------|--------|--------------|--------|
| 0            | 3      | 0            | 3      |
| 0,1          | 3      | 0,1          | 3      |
| 4            | 97     | 4,2          | 100    |
| 4,8          | 97     | 4,8          | 100    |
| 4,9          | 3      | 4,9          | 3      |
| 5,0          | 3      | 5,0          | 3      |

Caudal: 3 ml/min

5 Volumen de inyección: 5 µl

Temperatura de la columna: 30 °C

Intervalo de longitud de onda UV: 220-330 nm

### Método 2

10 Columna: Waters Acquity BEH UPLC C18, 2,1 mm x 50 mm. El tamaño de partícula de la fase estacionaria es 1,7 µm.

### Disolventes

A: Disolvente acuoso = Agua + ácido fórmico a 0,05%

B: Disolvente orgánico = acetonitrilo + ácido fórmico a 0,05%

Lavado débil = Metanol : agua 1:1

15 Lavado fuerte = Agua

El método genérico usado tiene un tiempo de ejecución de 2 minutos.

| Tiempo / min | % de B | Tiempo (min) | % de B |
|--------------|--------|--------------|--------|
| 0            | 3      | 0            | 3      |
| 0,1          | 3      | 1,5          | 100    |
| 1,5          | 97     | 1,9          | 100    |
| 1,9          | 97     | 2,0          | 3      |
| 2,0          | 3      |              |        |

- El método anterior tiene un caudal de 1 ml/min.
  - El volumen de inyección para el método genérico es 0,5 µl.
  - La temperatura de la columna es de 40 grados.
  - El intervalo de detección UV es de 20 a 330 nm.
- 20

Se obtuvieron gráficos de corriente iónica total para ionización de electronebulización positiva y negativa (ES+/ES-)



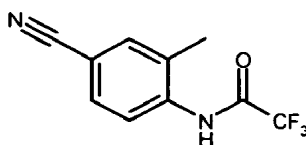
y/o ionización química positiva y negativa a presión atmosférica (AP+/AP-).

Todos los tiempos de retención citados se midieron usando LC/MS (Cromatografía Líquida/Espectrometría de Masas). Cuando fue apropiado, se usaron estos tiempos de retención como directriz para la purificación usando auto-purificación dirigida a masas (MDAP).

## 5 Purificación

Varios de los compuestos se purificaron usando técnicas de HPLC que incorporaban un Sistema de Auto-Purificación Dirigida a Masas (MDAP) y un espectrómetro de masas apropiado, tal como el espectrómetro de masas Waters® ZQ.

### Intermedio 1: N-(4-Ciano-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida



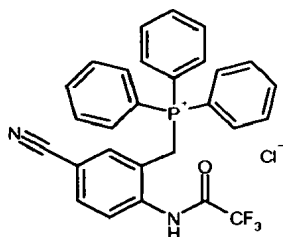
10

En un matraz de fondo redondo se agitaron 4-amino-3-metilbenzonitrilo (Alfa Aesar, Avocado Lancaster; 10,88 g, 82 mmol) y Et<sub>3</sub>N (22,95 ml, 165 mmol) en DCM (200 ml) a 0 °C. Se añadió lentamente TFAA (13,95 ml, 99 mmol) mediante un embudo de adición y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en HCl 2 M (150 ml). Después, la capa orgánica se recogió y después se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico (150 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró para dar un sólido de color amarillo oscuro (19,37 g);

15

m/z (ES-) 227 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,43 (1H, d), 7,91 (1H, s), 7,59 (1H, dd), 7,56 (1H, s), 2,37 (3H, s).

### Intermedio 2: Cloruro de ({5-ciano-2-[(trifluoroacetil)amino]fenil}metil)(trifenil)fosfonio



20

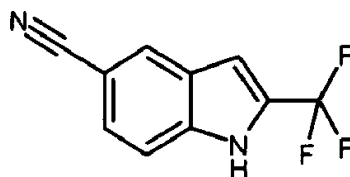
En un matraz de fondo redondo se calentaron N-(4-ciano-2-metilfenil)-2,2,2-trifluoroacetamida (Intermedio 1, 19,37 g, 85 mmol), dicloruro de sulfurilo (27,6 ml, 340 mmol) y difenilperoxianhidrido (1,028 g, 4,24 mmol) en tetracloruro de carbono (210 ml) a 100 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después, la mezcla de reacción se vertió en HCl 2 M (350 ml). Después, la capa orgánica se recogió y el disolvente se retiró para dar N-[2-(clorometil)-4-cianofenil]-2,2,2-trifluoroacetamida en forma de un aceite de color naranja, (25,54 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Este aceite se añadió a trifenilfosfina (26,2 g, 100 mmol) y la mezcla se calentó en tolueno (300 ml) a 110 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente durante una noche y el precipitado se filtró y se lavó con pequeñas cantidades de tolueno y éter dietílico para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (29,91 g);

25

m/z (ES<sup>+</sup>) 489; <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12,32 (1H, s), 7,79-7,57 (16H, m), 7,50 (1H, d), 7,38 (1H, s), 6,18 (2H, d).

30

### Intermedio 3: 2-Trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo



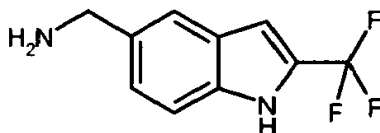
Se calentó cloruro de ({5-ciano-2-[(trifluoroacetil)amino]fenil}metil)(trifenil)fosfonio (Intermedio 2, 50,41 g, 95 mmol) en DMF (180 ml) a 140 °C durante 7 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y los disolventes se evaporaron. Este residuo se combinó con el residuo correspondiente de otro experimento (en el que el Intermedio 2, 7,9 g, 15,05

35

mmol se calentó en DMF (50 ml) a 155 °C durante 2 h). Los residuos combinados se destilaron azeotrópicamente con tolueno (100 ml x 2). El residuo resultante se trató con éter dietílico (500 ml) y el precipitado se filtró y se lavó con éter dietílico (100 ml). El filtrado se evaporó y el aceite de color naranja resultante (~60 g) se disolvió en DCM (200 ml) y se agitó a temperatura ambiente. Se añadió iso-hexano hasta que la turbidez se mantuvo (~400 ml) y la mezcla se agitó durante 3 días. No se observó ningún precipitado, por lo que la mezcla se evaporó y se sometió a cromatografía (Biotage 75L, eluyendo con diclorometano) para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (21,7 g);

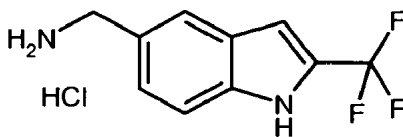
m/z (ES<sup>-</sup>) 209 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,85 (1H, s a), 8,08 (1H, s), 7,57 (1H, d), 7,53 (1H, d), 7,03 (1H, s).

#### **Intermedio 4: [(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]amina**



Una solución de 2-trifluorometil-1H-indol-5-carbonitrilo (Intermedio 3, 0,16 g, 0,761 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml), enfriada en un baño de hielo-agua, se trató gota a gota con una solución 1 M de complejo borano tetrahidrofurano (3,05 ml, 3,05 mmol) mediante una jeringa. Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación en una atmósfera de argón durante 18 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Después, la mezcla de reacción se vertió en un cartucho SCX (10 g) y se lavó bien con metanol. Después, el producto deseado se eluyó usando una solución 2 M de amoniaco/metanol. La evaporación a sequedad dio el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

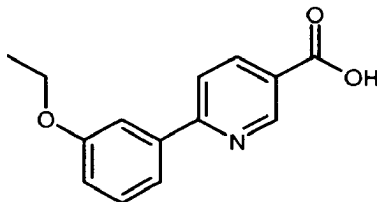
#### **Producto intermedio 5: Hidrocloruro de [(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]amina**



Una solución de 2-(trifluorometil)-1H-indolo-5-carbonitrilo (Intermedio 3, 21,7 g, 103 mmol) en THF (300 ml), enfriada en un baño de hielo-agua, se trató con complejo de borano y tetrahidrofurano (250 ml, 250 mmol) añadido gota a gota mediante un embudo de adición. La mezcla se agitó en una atmósfera de argón durante 5 h mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se agitó durante 18 h más a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota metanol (100 ml) y después la mezcla se agitó durante 20 min a temperatura ambiente. Los disolventes se retiraron y el residuo se disolvió en metanol (300 ml). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se añadió HCl/éter (1 M, 200 ml) y los disolventes se evaporaron. El residuo se trituró con éter dietílico (2 x 200 ml). El residuo se suspendió en DCM (50 ml) y éter dietílico (300 ml) y se añadió una porción adicional de HCl en éter (1 M, 100 ml). Después, la mezcla se filtró en una atmósfera de Ar y el sólido se secó en una estufa de vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (21,7 g);

m/z (ES<sup>-</sup>) 213 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sup>6</sup> DMSO): δ 12,45 (1H, s a), 8,35 (3H, s a), 7,79 (1H, s), 7,53 (1H, d), 7,42 (1H, dd), 7,08 (1H, s), 4,09 (2H, c).

#### **Producto intermedio 6: ácido 6-[3-(etiloxi)fenil]-3-piridincarboxílico**

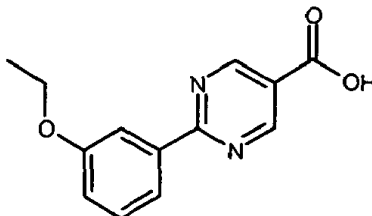


A una solución de ácido 6-bromo-3-piridincarboxílico (Sigma-Aldrich; 100 mg, 0,495 mmol) en 1,2-dimetoxietano (9 ml) se le añadieron ácido [3-(etiloxi)fenil]borónico (Sigma-Aldrich; 247 mg, 1,485 mmol), carbonato sódico (315 mg, 2,97 mmol) predisuelto en agua (1 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (52,1 mg, 0,074 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 30 min en un reactor de microondas (absorbancia alta). Se añadieron acetato de etilo y agua, seguido de HCl acuoso (5 M). La fase acuosa se extrajo con más cantidad de acetato de etilo. Las fases orgánicas se evaporaron a sequedad y se purificaron usando una columna SAX de 5 g que se preacondicionó con MeOH. La columna se lavó con MeOH (2 volúmenes de columna) y después se eluyó con NH<sub>3</sub> 0,5 M/MeOH. El eluyente se evaporó a sequedad a presión reducida para dar un sólido de color amarillo. La purificación por MDAP

dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (29 mg);

m/z  $[M+H]^+$  244 (M+1);  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  9,17 (1H, m), 8,39-8,42 (1H, m), 7,96-7,98 (1H, m), 7,57-7,62 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,02-7,05 (1H, m), 4,14 (2H, c), 1,42 (3H, t).

**Producto Intermedio 7: Ácido 2-[3-(etilo)fenil]-5-pirimidincarboxílico**



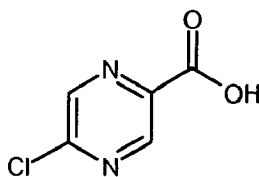
5

A una solución de ácido 2-cloro-5-pirimidincarboxílico (Anichem LLC; 100 mg, 0,631 mmol) en 1,2-dimetoxietano (9 ml) se le añadieron ácido [3-(etilo)fenil]borónico (Sigma-Aldrich; 314 mg, 1,892 mmol), carbonato sódico (401 mg, 3,78 mmol) predisoluto en agua (1 ml) y cloruro de bis(trifenilfosfin)paladio (II) (66,4 mg, 0,095 mmol). La mezcla se calentó a 140 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas (absorbancia alta). El catalizador se filtró y el licor madre se evaporó a sequedad. La purificación usando MDAP dio el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (10 mg);

10

m/z  $[M+H]^+$  245 (M+1);  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  9,29 (asumido 1H, s), 8,03-8,08 (2H, m), 7,61-7,70 (1H, m), 7,50-7,60 (1H, m), 7,39-7,42 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 4,10-4,16 (2H, c), 1,43 (3H, t).

**Producto intermedio 8: Ácido 5-cloro-2-pirazincarboxílico**



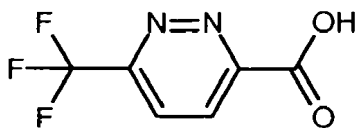
15

Una solución de 5-cloro-2-pirazincarboxilato de metilo (Bio-Farma; 1,50g, 8,69 mmol) en una mezcla de metanol (16 ml) y agua (8 ml) se agitó a temperatura ambiente y se trató con carbonato potásico (1,201 g, 8,69 mmol). La solución resultante se agitó durante 2 h y el metanol se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua (20 ml) y la fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 5 M. La extracción (x 2) con acetato de etilo y el secado sobre  $MgSO_4$ , seguido de la retirada del disolvente a presión reducida, dio el compuesto del título (1,00 g) en forma de un sólido de color blanco;

20

m/z (ES<sup>-</sup>) 157 (M-H);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ) 9,22 (1H, s), 8,69 (1H, s) ppm.

**Producto Intermedio 9: Ácido 6-(trifluorometil)-3-piridazincarboxílico**



25

En una atmósfera de argón, se añadió cuidadosamente ácido yodhídrico a 55% (20 ml) , con agitación, a una mezcla de 3,6-dicloropiridazina (ABCR; 4,0g, 26,8 mmol) y yoduro sódico (5,39 g, 35,97 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 40 °C durante 18 h y se vertió cuidadosamente sobre hielo mientras se agitaba. Se añadió lentamente hidróxido sódico concentrado y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Después, la fase acuosa (pH >12) se extrajo con DCM y la fase orgánica se recogió usando una frita hidrófoba. La fase de DCM se evaporó para proporcionar 3-cloro-6-yodopiridazina en forma de un sólido de color blanco (5,99 g).

30

Una solución agitada de clorodifluoroacetato de metilo (865 mg, 5,99 mmol) en DMF (20 ml) se trató con yoduro de cobre (I) (855 mg, 4,49 mmol), fluoruro potásico (348 mg, 5,99 mmol) y 3-cloro-6-yodopiridazina (720 mg, 2,99 mmol) y se calentó a 115 °C durante 6 h. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche y el disolvente se retiró a presión reducida. El residuo se repartió entre agua y acetato de etilo y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se secaron sobre  $MgSO_4$ . Después, el disolvente se retiró a presión reducida para proporcionar un producto en bruto. Sin embargo, la cromatografía sobre gel de sílice (50 g), eluyendo con acetato de etilo a 0-50% en pentano, no proporcionó ninguno de los productos deseados. Por lo tanto, la DMF que se había condensado en el evaporador rotatorio se evaporó cuidadosamente a temperatura ambiente a un volumen de 2-3 ml y se disolvió en acetato de etilo, se lavó con (x 3)

35

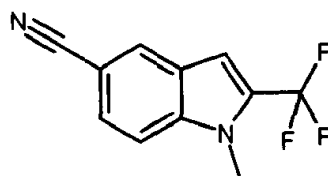
con agua y se secó sobre  $\text{MgSO}_4$ . La TLC sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo a 50% en pentano, indicó un solo punto ( $R_f$  0,7). La concentración cuidadosa de la solución a presión reducida y la evaporación final en una corriente de argón a presión atmosférica proporcionó un aceite de color amarillo (0,324 g). Se mostró por RMN que era una mezcla de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina, acetato de etilo y DMF, y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Una solución de 3-cloro-6-(trifluorometil)piridazina impura (324 mg, 1,775 mmol) en etanol (20 ml) se trató con acetato de paladio (II) (3,99 mg, 0,018 mmol), complejo DPPF paladio (43,5 mg, 0,053 mmol) y trietilamina (0,297 ml, 2,130 mmol), y se puso en un recipiente de reacción a presión PAAR de 100 ml. Éste se cerró herméticamente, se purgó con monóxido de carbono, se ventiló y después se introdujo CO a una presión de aproximadamente 30 bar. Después, el recipiente cerrado herméticamente se calentó a 120 °C (presión elevada a 40 bar). Después de 16 h, el recipiente se enfrió, la presión se liberó y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice (10 g) y se eluyó con acetato de etilo a 0-30% en pentano para proporcionar 6-(trifluorometil)-3-piridazincarboxilato de etilo en forma de un sólido pálido (75 mg).

Una solución de 6-(trifluorometil)-3-piridazincarboxilato de etilo (73 mg, 0,332 mmol) en etanol (1 ml) se trató con hidróxido sódico 2 M (2 ml, 4,00 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Después, la suspensión se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico diluido y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido pálido (60 mg);

$m/z$  (ES<sup>-</sup>) 193 (M+H); LCMS Rt 1,30 min (Método 1 de LCMS).

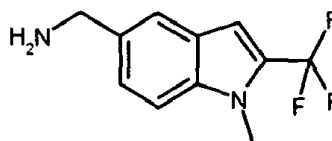
#### **Producto Intermedio 10: 1-Metil-2-Trifluorometil-5-cianoindol**



Se añadió hidruro sódico (a 60% en aceite mineral) (76 mg, 1,903 mmol) a 2-trifluorometil-1H-indolo-5-carbonitrilo (Intermedio 3, 200 mg, 0,952 mmol) agitado en DMF (5 ml) en una atmósfera de argón a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y después se añadió yodometano (0,119 ml, 1,903 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h más. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). El extracto orgánico se lavó con 1:1 de agua: salmuera (50 ml x 2), se secó ( $\text{MgSO}_4$ ), se filtró y el disolvente se retiró para dar el compuesto del título (290 mg) que se usó posteriormente en la siguiente reacción sin purificación adicional;

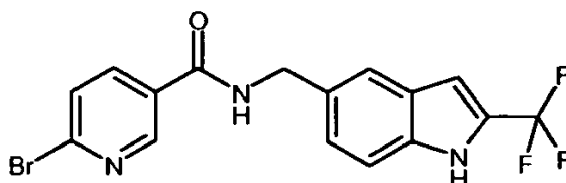
$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05 (1H, d), 7,59 (1H, dd), 7,46 (1H, d), 7,03 (1H, s), 3,90 (3H, s);  $m/z$  225 (M+H); LCMS Rt 1,13 min (Método 2 de LCMS).

#### **Producto intermedio 11: {[1-Metil-2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina**



Una solución de 1-metil-2-trifluorometil-5-cianoindol (Intermedio 14, 240 mg, 1,071 mmol) en THF (10 ml) enfriada a 0 °C se trató gota a gota con complejo de borano y tetrahidrofurano (solución 1 M) (2,355 ml, 2,355 mmol) mediante una jeringa y se agitó en una atmósfera de argón durante 24 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad para dar el compuesto del título en bruto en forma de una espuma de color blanco (300 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### **Producto intermedio 12: 6-bromo-N-[[2-(Trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida**

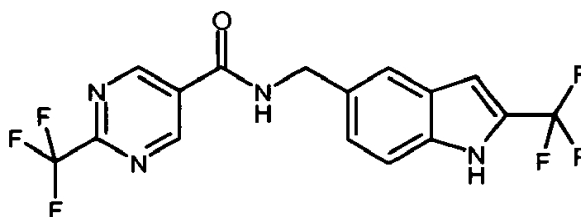


Una mezcla de hidrocloruro de {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 5, 1 g, 3,99 mmol), ácido 6-bromo-3-piridinacarboxílico (Matrix Scientific; 0,887 g, 4,39 mmol), EDC (0,841 g, 4,39 mmol), HOBT (0,672 g, 4,39 mmol) y DIPEA (2,8 ml, 16,03 mmol) en DCM (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se agitó bien con una solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, los extractos orgánicos se separaron y los extractos acuosos se extrajeron adicionalmente (EtOAc x 3). Los extractos orgánicos combinados se secaron (cartucho Phase-Sep) y se evaporaron a presión reducida para dar un sólido de color blanco. La tritución con éter dietílico durante una noche y la filtración produjeron un sólido en bruto de color blanco (1,16 g). Una porción (88 mg) se purificó adicionalmente por MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (54 mg);

10 m/z [M+H]<sup>+</sup> 396/398 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>4</sub>MeOD): δ 8,79 (1H, d), 8,10 (1H, dd), 7,70 (1H, dd), 7,64 (1H, s), 7,42 (1H, d), 7,30 (1H, d), 6,86 (1H, s), 4,66 (2H, s).

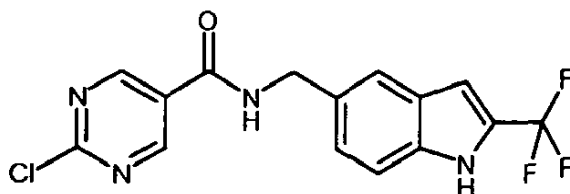
(Protones intercambiables de NH (2) no visibles)

**Compuesto 1: N-[2-(Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(trifluorometil)-2-pirimidincarboxamida**



15 Se agitó ácido 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxílico (Bio-Farma) (108 mg, 0,560 mmol) en diclorometano (10 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (0,082 ml, 0,934 mmol) y después DMF (1,808 µl, 0,023 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h en una atmósfera de gas argón. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después los residuos resultantes se disolvieron en diclorometano (10 ml). Se añadió una solución de {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 100 mg, 0,467 mmol) en DCM (10 ml) y después se añadió trietilamina (0,130 ml, 0,934 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Después, los residuos resultantes se purificaron en el MDAP para dar el compuesto del título (105 mg). m/z (ES<sup>+</sup>) 389 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,24 (1H, s), 9,57 (1H, t), 9,43 (2H, s), 7,68 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,32 (1H, dd), 7,00 (1H, s), 4,63 (2H, d).

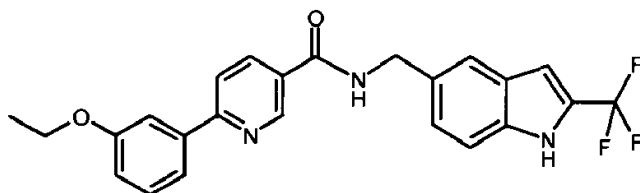
**Compuesto 2: N-[2-(Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(cloro)-2-pirimidincarboxamida**



25 Se agitó ácido 2-cloro-pirimidin-5-carboxílico (209 mg, 1,317 mmol) en diclorometano (20 ml). Se añadió cloruro de oxalilo (0,210 ml, 2,394 mmol) y después DMF (4,63 µl, 0,060 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h en una atmósfera de gas argón. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y después los residuos resultantes se disolvieron en diclorometano (20 ml). Se añadió una solución de {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 300 mg, 1,197 mmol) en DCM (10 ml) y después se añadió trietilamina (0,500 ml, 3,59 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a sequedad. Después, los residuos resultante se repartieron entre HCl 2 M (50 ml) y acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se recogió, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró. Después, los residuos resultantes se purificaron en el MDAP para dar el compuesto del título (240 mg);

30 m/z (ES<sup>+</sup>) 353 y 355 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d<sub>6</sub>-DMSO): δ 12,24 (1H, s), 9,43 (1H, t), 9,16 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,31 (1H, dd), 7,00 (1H, s), 4,60 (2H, d).

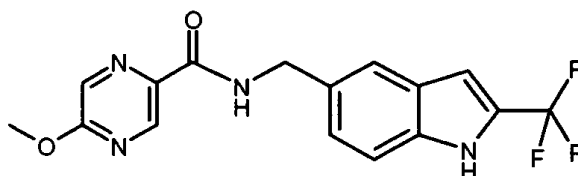
**Compuesto 3: 6-[3-(Etiloxi)fenil]-N-[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida**



A una solución en agitación de HATU (72,8 mg, 0,192 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 6-[3-(etilo)fenil]-3-piridincarboxílico (Intermedio 6, 29 mg, 0,119 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido de DIPEA (0,050 ml, 0,287 mmol) y finalmente {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 24 mg, 0,096 mmol) en DMF (1 ml). La solución se agitó durante 24 h. La DMF se retiró usando un evaporador rotatorio, seguido de la adición de una solución de DCM y bicarbonato sódico. La mezcla se vertió a través de un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se evaporó a sequedad y se purificó usando MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (27 mg);

m/z [M+H]<sup>+</sup> 440 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD): δ 9,06 (1H, s), 8,28-8,30 (1H, m), 7,93-7,95 (1H, m), 7,67 (1H, s), 7,55-7,59 (2H, m), 7,32-7,45 (3H, m), 7,00-7,03 (1H, m), 6,86 (1H, s), 4,69 (2H, s), 4,12 (2H, c), 1,42 (3H, t).

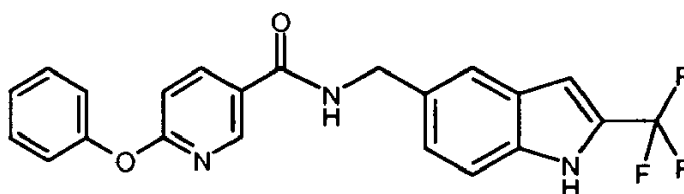
**Compuesto 4: 5-(Metiloxi)-N-([2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil)-2-pirazincarboxamida**



A una solución agitada de HATU (121 mg, 0,319 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 5-(metiloxi)-2-pirazincarboxílico (AniChem LLC; 49,2 mg, 0,319 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido de DIPEA (0,084 ml, 0,479 mmol) y finalmente {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 40 mg, 0,160 mmol) en DMF (1 ml). La solución se agitó durante 24 h. La DMF se retiró usando un evaporador rotatorio, seguido de la adición de una solución de DCM y bicarbonato sódico. La mezcla se vertió a través de un cartucho de separación de fases. La capa orgánica se evaporó a sequedad y se purificó usando MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (34 mg);

m/z [M+H]<sup>+</sup> 351 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,82 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,40-7,42 (1H, m), 7,29-7,31 (1H, m), 6,84 (1H, s), 6,67 (2H, s), 4,03 (3H, s).

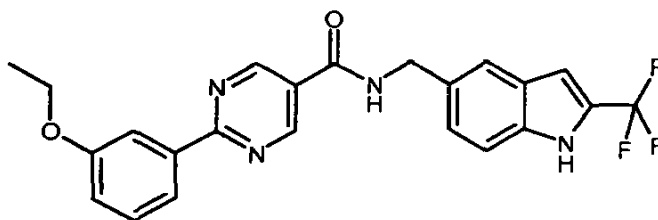
**Compuesto 5: 6-(Feniloxi)-N-([2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil)-3-piridincarboxamida**



A una solución agitada de HATU (121 mg, 0,319 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 6-(feniloxi)-3-piridincarboxílico (Maybridge; 51,5 mg, 0,239 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido de DIPEA (0,084 ml, 0,479 mmol) y finalmente {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 40 mg, 0,160 mmol) en DMF (1 ml). La solución se agitó durante 24 h. La DMF se retiró usando un evaporador rotatorio, seguido de la adición de una solución de DCM y bicarbonato sódico. La mezcla se vertió a través de un cartucho de separación de fases, la fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó usando MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (11 mg);

m/z [M+H]<sup>+</sup> 412 (M+1); <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, MeOD): δ 8,61 (1H, s), 8,22-8,25 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,41-7,45 (3H, m), 7,22-7,31 (2H, m), 7,11-7,14 (2H, m), 6,85-6,99 (1H, m), 6,86 (1H, s), 4,65 (2H, s).

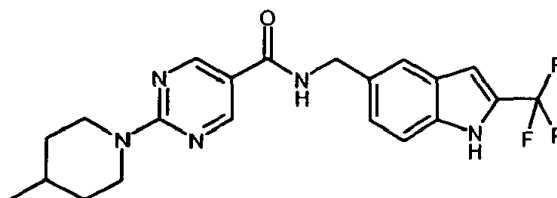
**Compuesto 6: 2-[3-(Etiloxi)fenil]-N-([2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil)-5-pirimidincarboxamida**



A una solución en agitación de HATU (30,3 mg, 0,080 mmol) en DMF (1 ml) se le añadió ácido 2-[3-(etilo)fenil]-5-pirimidincarboxílico (Intermedio 7, 10 mg, 0,041 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido de DIPEA (0,021 ml, 0,120 mmol) y finalmente {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 10 mg, 0,040 mmol) en DMF (1 ml). La solución se agitó durante 24 h y después se retiró la DMF usando un evaporador rotatorio. Después, se añadieron DCM y una solución de bicarbonato sódico al residuo. La mezcla se vertió a través de un cartucho de separación de fases, la fase orgánica se evaporó a sequedad y se purificó usando MDAP para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (8 mg);

m/z  $[M+H]^+$  441 (M+1);  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  9,16-9,26 (asumido 2H, m), 8,01-8,06 (2H, m), 7,68 (1H, s), 7,33-7,45 (3H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 6,87 (1H, s), 4,70 (2H, s), 4,10-4,15 (2H, c), 1,42 (3H, t).

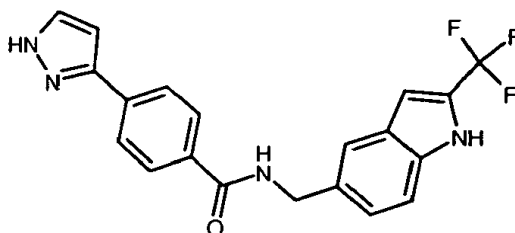
**Compuesto 7: N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(4-metilpiperidin)-2-pirimidincarboxamida**



A una solución agitada de HATU (34,4 mg, 0,090 mmol) en 1 ml de DMF se le añadió (ácido 2-(4-metil-1-piperidinil)-5-pirimidincarboxílico) (Matrix Scientific, 20 mg, 0,090 mmol) en 0,5 ml DMF, seguido de DIPEA (0,016 ml, 0,090 mmol) y finalmente {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 22,66 mg, 0,090 mmol) en 1 ml de DMF. Se continuó agitando durante 16 horas. Se añadió una solución 1 M de ácido cítrico (10 ml) y después la mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml). Después, el extracto orgánico se lavó con una solución 1 M de ácido cítrico (10 ml) y salmuera (10 ml), se secó ( $MgSO_4$ ), se filtró y se evaporó a sequedad. Después, los residuos resultantes se purificaron en la MDAP a sequedad para dar el compuesto del título (19 mg);

m/z ( $ES^+$ ) 418 (M+1);  $^1H$  RMN (400 MHz,  $d_6$ -DMSO):  $\delta$  12,20 (1H, s), 8,89 (1H, t), 8,79 (2H, s), 7,59 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,27 (1H, dd), 6,99 (1H, s), 4,71-4,68 (2H, m), 4,53 (2H, d), 2,98-2,88 (2H, m), 1,71-1,60 (3H, m), 1,09-0,97 (2H, m), 0,92 (3H, d).

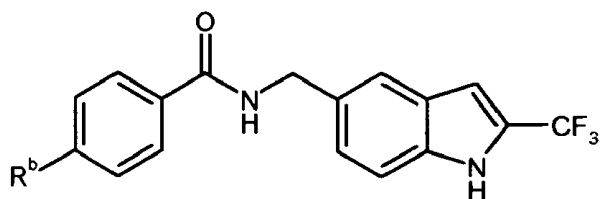
**Compuesto 8: 4-(1H-Pirazol-3-il)-N-[(2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il)metil]benzamida**



A una solución de HATU (0,200 mmol) en DMF (0,5 ml) se le añadió ácido 4-(1H-pirazol-3-il)benzoico (Apollo Scientific Ltd.) (0,12 mmol) en DMF (0,5 ml), seguido de DIPEA (0,300 mmol) y finalmente {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 4, 0,025 g, 100  $\mu$ mol) en DMF (0,25 ml). El experimento se realizó en forma de serie usando un minibloque Bohdan. El bloque se agitó durante 24 horas. El compuesto se purificó usando una columna de aminopropilo que se preconditionó con DMF. La columna se lavó con DMF (x 2). Los lavados se evaporaron a sequedad y después el residuo resultante se purificó con MDAP para dar el compuesto del título;

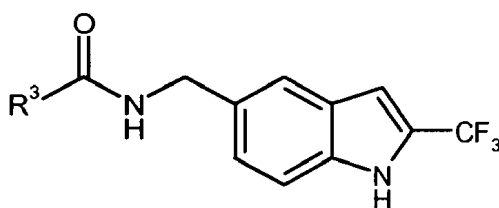
m/z  $[M+H]^+$  385 (M+1);  $^1H$ -RMN (400 MHz, MeOD):  $\delta$  7,99 (1H, s), 7,87-7,95 (4H, m), 7,72 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,44 (1H, d), 7,33 (1H, d), 6,96 (1H, s), 6,77 (1H, s), 4,66 (2H, s).

Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al descrito para el Compuesto 8 usando el ácido carboxílico apropiado con hidrocloreto de 2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]amina (Intermedio 4):



| Comp. | R <sup>b</sup> | m/z [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (min)<br>Método 1 de LCMS |
|-------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------|
| 9     |                | 478                    | 3,29                                          |
| 10    |                | 402                    | 3,18                                          |
| 11    |                | 386                    | 2,73                                          |
| 12    |                | 386                    | 2,78                                          |
| 13    |                | 431                    | 3,06                                          |

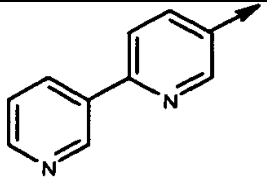
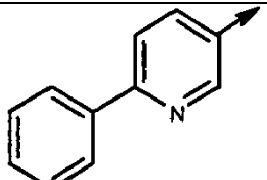
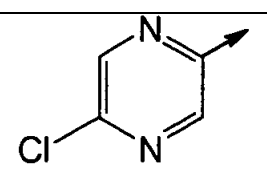
Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al descrito para el Intermedio 12 usando el ácido carboxílico apropiado con hidrocloreuro de 2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 5):



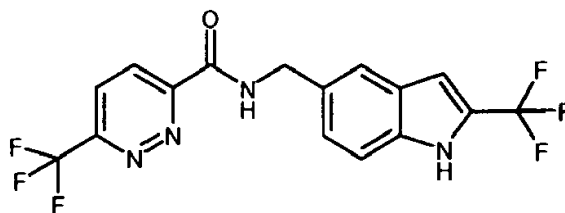
5

| Comp. | R <sup>3</sup> | m/z [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (min)<br>Método 1 de LCMS |
|-------|----------------|------------------------|-----------------------------------------------|
| 14    |                | 387                    | 2,19                                          |
| 15    |                | 386                    | 2,50                                          |



|    |                                                                                   |               |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|------|
| 16 |  | 396           | 1,86 |
| 17 |  | 396           | 2,68 |
| 18 |  | 353/355 (M-H) | 2,71 |

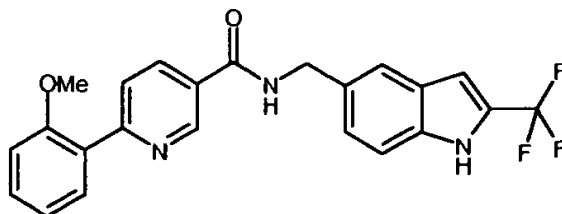
**Compuesto 19: 6-(Trifluorometil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridazincarboxamida**



Una solución de ácido 6-(trifluorometil)-3-piridazincarboxílico (Intermedio 9, 60 mg, 0,312 mmol), HATU (131 mg, 0,344 mmol) y DIPEA (0,164 ml, 0,937 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón durante 15 min y después se trató con hidrocloreto de {[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil}amina (Intermedio 5, 78 mg, 0,312 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 18 h y se evaporó a presión reducida para retirar el acetonitrilo. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con agua. La solución orgánica se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se evaporó a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó por MDAP para dar el compuesto del título (39 mg) en forma de un sólido pálido;

m/z (ES-) 387 (M-H);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8,56 (1H, d), 8,50 (1H, s a), 8,48 (1H, s a), 8,03 (1H, d), 7,70 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,35 (1H, d), 6,91 (1H, s), 4,84 (2H, d) ppm.

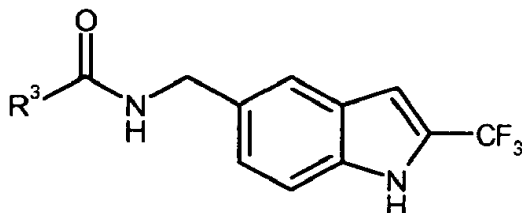
**Compuesto 20: 6-[2-(Metiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida**



Una mezcla de 6-bromo-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida (Intermedio 12, 80 mg, 0,201 mmol), ácido [2-(metiloxi)fenil]borónico (Sigma-Aldrich; 46 mg, 0,303 mmol) y carbonato de cesio (131 mg, 0,402 mmol) en DME (4 ml) y agua (1 ml) se desgasificó burbujeando argón a través de ella durante 5 min. Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (25 mg, 0,022 mmol) y la mezcla se calentó en un reactor de microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y agua, y los extractos orgánicos se secaron (a través de Phase-Sep con un poco de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó usando MDAP para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanquecino (31 mg).

m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  426 (M+1);  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{d}_4\text{MeOD}$ ):  $\delta$  9,05 (1H, d), 8,24 (1H, dd), 7,92 (1H, d), 7,67 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,41-7,48 (2H, m), 7,34 (1H, d), 7,12 (1H, d), 7,05 (1H, t), 6,86 (s, 1H), 4,70 (2H, s), 3,86 (3H, s). (Protones intercambiables de NH (2) no visibles)

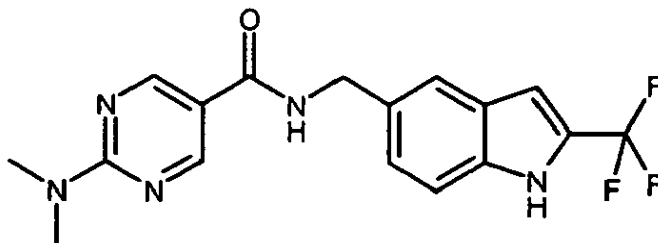
Los siguientes compuestos se prepararon por un procedimiento similar al procedimiento que se ha descrito para el Compuesto usando el ácido borónico adecuado con 6-bromo-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida (Intermedio 12) o 5-cloro-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida (Compuesto 18):



5

| Comp. | R <sup>3</sup> | m/z [M+H] <sup>+</sup> | Tiempo de retención (min) Método 1 de LCMS |
|-------|----------------|------------------------|--------------------------------------------|
| 21    |                | 439 (M-H)              | 3,21                                       |
| 22    |                | 396 (M-H)              | 2,29                                       |

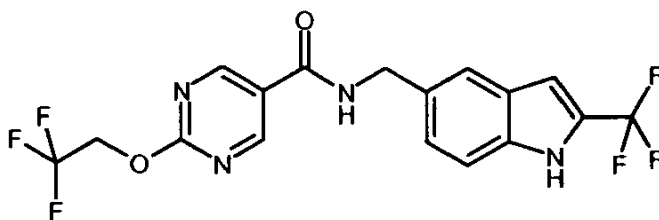
**Compuesto 23: N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(N,N Dimetil)-2-pirimidincarboxamida**



Se disolvió metal de sodio (45,4 mg, 1,973 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (0,288 ml, 3,95 mmol) para dar una solución recién preparada de 2,2,2-trifluoroetóxido sódico que después se añadió a una solución agitada de N-[(2-trifluorometil-1 H-indol-5-il)metil]-5-(cloro)-2-pirimidincarboxamida (Compuesto 2, 70 mg, 0,197 mmol) en DMF (2 ml). Después, la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (20 ml) y el extracto orgánico se lavó con una mezcla 1:1 de agua:salmuera (2 x 10 ml), se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró. Los residuos resultantes se purificaron por MDAP y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (40 mg). Se cree que la adición del grupo dimetilamina resultó de la descomposición de la DMF en las condiciones de reacción;

m/z (ES<sup>+</sup>) 364 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 12,21 (1H, s), 8,89 (1H, t), 8,80 (2H, s), 7,60 (1H, s), 7,43 (1H, d), 7,28 (1H, dd), 7,00 (1H, s), 4,60 (2H, d), 3,17 (6H, s).

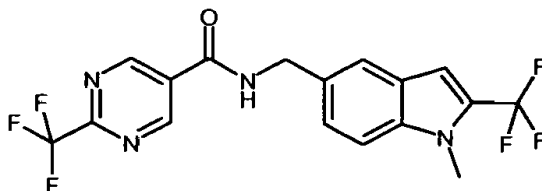
**Compuesto 24: N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-pirimidincarboxamida**



Se agitó N-[(2-trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(cloro)-2-pirimidincarboxamida (Compuesto 2, 100 mg, 0,282 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml). Después, se añadió una solución recién preparada de 2,2,2-trifluoroetóxido sódico (hidruro sódico a 60% en aceite mineral (226 mg, 5,64 mmol) en 2,2,2-trifluoroetanol (5 ml)) a la mezcla de reacción. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se evaporó a sequedad. Los residuos resultantes se repartieron entre acetato de etilo (30 ml) y agua (30 ml). La capa orgánica se recogió, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró. Los residuos resultantes se purificaron por MDAP y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (90 mg);

- 10 m/z (ES<sup>+</sup>) 419 (M+1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 12,25 (1H, s), 9,29 (1H, t), 9,11 (2H, s), 7,65 (1H, s), 7,45 (1H, d), 7,30 (1H, dd), 7,00 (1H, s), 5,12 (2H, m), 4,59 (2H, d).

**Compuesto 25: N-[(1-Metil-2-Trifluorometilindol-5-il)metil]-5-(trifluorometil)-2-pirimidincarboxamida**



Se agitó ácido 2-(trifluorometil)-5-pirimidincarboxílico (Bio-Farma; 152 mg, 0,789 mmol) en DCM (10 ml). Después, se añadieron cloruro de oxalilo (0,115 ml, 1,315 mmol) y DMF (0,509 µl, 6,57 µmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 2 h en una atmósfera de argón. Después, la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y los residuos resultantes se disolvieron en DCM (10 ml). Una solución de [(1-metil-2-trifluorometilindol-5-il)metil]amina (Intermedio 11, 150 mg, 0,657 mmol) en DCM (10 ml) se añadió, seguido de trietilamina (0,183 ml, 1,315 mmol). Después, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con metanol (10 ml) y se evaporó a sequedad. Después, los residuos resultantes se repartieron entre acetato de etilo y una solución 1 M de ácido cítrico. La capa orgánica se recogió, se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y el disolvente se retiró. Los residuos resultantes se purificaron por MDAP y se evaporaron a sequedad para dar el compuesto del título (90 mg);

- 25 m/z (ES-) 401 (M-1); <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, d6-DMSO): δ 9,60 (1H, t), 9,44 (2H, s), 7,70 (1H, s), 7,63 (1H, d), 7,40 (1H, dd), 7,10 (1H, s), 4,65 (2H, d), 3,86 (3H, s).

**Ensayo biológico**

La actividad de PAM de los compuestos de la invención en el α7 nAChR puede determinarse usando el siguiente ensayo de flujo de calcio basado en células que usa un Lector de Placas de Imagen Fluorométrica (FLIPR) (véase Schroeder *et al.*; J. Biomolecular Screening, 1(2), p75-80, 1996).

- 30 Se suspendió la línea celular GH4C1 transfectada de manera estable con α7 nAChR humano en una placa de 384 pocillos y se incubó a 30 °C durante 48 h en una atmósfera de dióxido de carbono al 5%. Se retiró el medio de crecimiento y las células se lavaron tres veces con una solución de sales equilibrada de Hank (HBSS), HEPES 20 mM y probenecid 2,5 mM dejando 20 µl de solución de lavado en cada pocillo. Se añadió una solución de carga (20 µl) que contenía HBSS, probenecid, Fluo4 AM 1--4 µM (un colorante indicador de calcio) y ácido plurónico y la placa se incubó durante 45 min a 37 °C en una atmósfera sin dióxido de carbono. Las células se lavaron tres veces dejando 30 µl en cada pocillo. Después se transfirió la placa que contenía las células y el colorante indicador de calcio al FLIPR. El ensayo se inició recogiendo puntos de datos basales a intervalos de 10 segundos seguido de la adición del compuesto de ensayo en solución tampón (DMSO a 0,33%) y diluido a una concentración final de 10 µM y la dilución seriada de los pocillos, 1:2 o 1:3, dio una baja concentración de <1 nM. Después de 5-10 minutos más se añadieron 10 µl de nicotina 50 µM y los datos se recogieron durante 2-3 minutos. La nicotina produjo un flujo de calcio rápido, transitorio y reproducible que podía potenciarse con los compuestos de ensayo moduladores alostéricos positivos.

Los compuestos de soporte se seleccionaron usando el ensayo descrito anteriormente y dieron un valor de pCE<sub>50</sub> igual o mayor de 5,0 con una potenciación máxima del área de respuesta a aproximadamente 1200% con respecto

al control de nicotina.

- 5 Los ensayos *in vivo* con utilidad para la evaluación de la actividad de moduladores positivos del receptor nicotínico  $\alpha 7$  incluyen, pero sin limitación: ensayos de cognición tanto en animales vírgenes como en animales afectados farmacológicamente incluyendo alternancia y no alternancia demoradas, evitación pasiva, reconocimiento de objetos nuevos, laberinto de agua de Morris (o variantes del mismo), laberinto radial, tarea de tiempo de reacción ante un estímulo en series de cinco elementos, condicionamiento al miedo auditivo/contextual; ensayos de inhibición sensorial tanto en animales vírgenes como en animales afectados farmacológicamente incluyendo supresión del reflejo de sobresalto por un preestímulo e inhibición auditiva; y ensayos de la actividad locomotora inducida por fármacos (por ejemplo, anfetamina, morfina, fenciclidina).

10

# REIVINDICACIONES

## 1. Un compuesto de la Lista A

- N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(trifluorometil)-2-pirimidincarboxamida;  
N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(cloro)-2-pirimidincarboxamida;  
5 6-[3-(Etiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
5-(Metiloxi)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
6-(Feniloxi)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
2-[3-(Etiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-5-pirimidincarboxamida;  
N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(4-metilpiperidin)-2-pirimidincarboxamida;  
10 4-(1H-Pirazol-3-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
4-[4-Ciano-5-(trifluorometil)-1 H-pirazol-1-il]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
4-(1,3-Tiazol-2-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
4-(4H-1,2,4-Triazol-4-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
4-(1H-1,2,4-Triazol-3-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
15 4-(6-Cloro-3-piridazinil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]benzamida;  
6-(1H-1,2,4-Triazol-1-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
6-(1H-Pirazol-1-il)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
N-[[2-(Trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2,3'-bipiridin-5-carboxamida;  
6-Fenil-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
20 5-Cloro-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
6-(Trifluorometil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridazincarboxamida;  
6-[2-(Metiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-3-piridincarboxamida;  
5-[3-(Etiloxi)fenil]-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
5-(3-Piridinil)-N-[[2-(trifluorometil)-1H-indol-5-il]metil]-2-pirazincarboxamida;  
25 N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(N'N Dimetil)-2-pirimidincarboxamida;  
N-[(2-Trifluorometil-1H-indol-5-il)metil]-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-2-pirimidincarboxamida;  
N-[(1-Metil-2-Trifluorometilindol-5-il)metil]-5-(trifluorometil)-2-pirimidincarboxamida;

o una sal de los mismos.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

30 3. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso como un medicamento.

4. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno psicótico.

35 5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el trastorno psicótico es esquizofrenia.

6. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de deterioro cognitivo.

7. Uso de un compuesto como o se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del

mismo, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno psicótico.

8. El uso de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el trastorno psicótico es esquizofrenia.

9. Uso de un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la fabricación de un medicamento para tratar deterioro cognitivo.

5 10. Una composición farmacéutica que comprende a) un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y b) uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

11. Una combinación que comprende a) un compuesto como se ha definido en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y b) un ingrediente activo adicional.